

EFFECTIVIDAD DEL ABORDAJE FISIOTERAPÉUTICO SOBRE LA FATIGA Y LA MARCHA EN ESCLEROSIS MÚLTIPLE: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.

EFFECTIVENESS OF PHYSIOTHERAPY APPROACHES ON FATIGUE AND GAIT IN MULTIPLE SCLEROSIS: A SYSTEMATIC REVIEW.

TRABAJO FIN DE GRADO

Autor: Irene Martínez Del Olmo
Titulación: Grado en Fisioterapia
Centro Universitario: E.U. Gimbernat – Cantabria
Tutora: Saray Lantarón Juárez
Fecha de entrega: 09 de Junio del 2016

ÍNDICE

Índice de abreviaturas.....	pág. 3-5
Resumen/Abstract.....	pág. 6-7
Introducción.....	pág. 8-10
Material y métodos	pág. 11-16
Resultados.....	pág. 16-21
Discusión.....	pág. 21-24
Anexos	pág. 24-36
Bibliografía.....	pág. 37-39

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

6-MWT: 6 Minute Walk Test

10-MWT: 10 Meter Walk Test

10-SCT: 10 Stair Climbing Test

BBS: Berg Balance Scale

CASPe: Programa de Lectura Crítica

ECA: Estudios Controlados Aleatorizados

EDSS: Expanded Disability Status Scale

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

EM: Esclerosis Múltiple

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FSS: Fatigue Severity Scale

GC: Grupo Control

GI: Grupo Intervención

GI_E: GI Ejercicios

GI_F: GI Fitness

GI_{FI}: GI Fisioterapia

GI_{FG}: GI Fisioterapia Grupal

GI_T: GI Tradicional

GI_W: GI Wii Fit

GI_Y: GI Yoga

GLTEQ: Godin Leisure Time Exercise Questionnaire

GNDS: Guy's Neurological Disability Rating Scale

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

IC: Intervalo de Confianza

MAS: Modified Ashworth Scale

MFIS: Modified Fatigue Impact Scale

MS: Multiple Sclerosis

MSIS-29v2: Multiple Sclerosis Impact Scale-29 version 2

MSWS-12: Multiple Sclerosis Walking Scale-12

MusiQoL: Multiple Sclerosis International Quality of Life

PARQ: Physical Activity Readiness Questionnaire

PDDS: Patient-Determined Disease Steps

PPMS: Primary Progressive Multiple Sclerosis

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

RRMS: Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

SF-36: Sort form-36

SF-MPQ: Short-form McGill Pain Questionnaire

SPMS: Secondary Progressive Multiple Sclerosis

UTAUT: Unified Theory of Acceptance and Use of Technology

VAS: Visual Analogue Scale

WHODAS 2.0: World Health Organization Disability Assessment Schedule 2.0

RESUMEN

Introducción: En individuos con esclerosis múltiple (EM), la fatiga y alteración de la marcha son unas de las sintomatologías más comunes y discapacitantes que influyen en las actividades diarias limitando o impidiendo la participación, reduciendo la autonomía y empeorando la calidad de vida.

Objetivos: Revisar la literatura que estudia la efectividad de los diferentes abordajes fisioterapéuticos actuales y valorar los efectos producidos en la fatiga y marcha de los pacientes con EM.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica entre enero y febrero del 2016 en las bases de datos: Medline, PEDro, Cochrane Library y Trip Database. Los criterios de inclusión son: ensayos controlados aleatorizados de alta-media calidad metodológica según la CASPe, dirigidos a pacientes mayores de 18 años diagnosticados de EM con afectación de la fatiga y/o marcha, a los que se les aplica distintas terapias fisioterapéuticas y cuyos resultados fueron medidos mediante escalas estandarizadas. Se incluyeron 8 ensayos.

Resultados: Todas las intervenciones incluidas en la revisión, excepto la magnetoterapia³⁸, son efectivas en el tratamiento de la fatiga y/o marcha en EM. Sin embargo, no existe evidencia que respalde que el uso de una terapia sea más efectivo que otra.

Conclusión: Los estudios analizados poseen diseños distintos tanto en duración como en tratamiento, por lo que no pueden ser reproducibles al no explicitar las características de las intervenciones usadas. Es necesario analizar estudios que puedan ser comparables entre sí para identificar que técnicas fisioterapéuticas son las más eficaces.

Palabras clave: esclerosis múltiple, fatiga, marcha, fisioterapia, terapia física.

ABSTRACT

Introduction: In individuals with multiple sclerosis (MS), fatigue and affectation of gait are some of the most common symptomatology and incapacitating that affect to daily activities limiting or stopping the participation, reducing autonomy and quality of life.

Objectives: The purpose was to review the literature about the effectiveness of different current physiotherapeutic approaches and assess the effects on fatigue and gait of patients with MS.

Material and methods: A bibliographic search was done between January and February 2016 in the databases: Medline, PEDro, Cochrane Library and Trip Database. The inclusion criteria are: randomized controlled trials of high-medium of methodological quality according to the CASPe, patients over 18 years old and diagnosed with MS with alteration of fatigue and/or gait, who were applied different physiotherapy therapies and whose results were measured using standardized scales. 8 trials were included.

Results: All interventions included in the review, except the magnetic therapy³⁸, are effective in the treatment of fatigue and/or gait in MS. However, there is no evidence that supports that one therapy is more effective than others.

Conclusion: The analyzed studies have different designs not only in duration but also in treatment, so they can not be reproducible as the characteristics of the interventions used are not explained. It is necessary to analyze studies that can be comparable between them to identify which physiotherapeutic techniques are most effective.

Key words: multiple sclerosis, fatigue, gait, physiotherapy, physical therapy.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa crónica, progresiva y autoinmune que se caracteriza por la inflamación y desmielinización del sistema nervioso central (SNC). Es la causa más común de discapacidad neurológica en adultos jóvenes¹. Afecta con mayor frecuencia a mujeres, en una proporción de 3:1 respecto a los hombres^{2,3}. La tasa media anual de incidencia en Europa es de 4,3/100.000⁴. En el mundo se estima que hay 2,5 millones de personas afectadas de esclerosis múltiple^{3,5,6}.

Hay distintas formas de presentación de la enfermedad. La más habitual (85%) es la forma remitente-recurrente (RRMS), de los cuales el 80% transcurridos 10-20 años suele progresar y desarrollar la forma progresiva secundaria (SPMS). Aproximadamente el 15% de todas las personas con EM son diagnosticados de EM progresiva primaria (PPMS). Las mujeres tienen un curso clínico diferente principalmente remitente-recurrente mientras que los hombres tienden a presentar formas progresivas y de peor pronóstico. El pico de mortalidad se ubica entre los 55 y 64 años, lo que conlleva una reducción de 7 años de la esperanza de vida en comparación con la población general².

La EM puede provocar diversas manifestaciones clínicas como fatiga, espasticidad, problemas de equilibrio, movilidad y coordinación, alteraciones de la sensibilidad, habla y sueño (54%)⁴, trastornos visuales, cognitivos y emocionales; y disfunciones digestivas, urinarias y sexuales. Dicha sintomatología influye notablemente sobre la participación, desempleo y calidad de vida^{3,6,7}. El aumento de la temperatura basal provoca un empeoramiento de los signos neurológicos en más de un 80% de los pacientes⁸.

La ingesta alimentaria de vitamina D se asocia con menores riesgos de EM; y su deficiencia con el incremento. La vitamina D regula el gen HLA-DRB1^{9,10}. Otros factores de riesgo son

las infecciones virales, principalmente por el virus de Epstein-Barr, sexo femenino, tabaquismo, historia familiar-genética, latitudes altas y nacer en mayo².

La fatiga y la alteración de la marcha son dos de los síntomas más comunes y discapacitantes de la esclerosis múltiple empeorando la calidad de vida⁴.

La fatiga es la falta de energía, apatía incontrolable o sensación de agotamiento, que a menudo suele influir en las actividades del día a día; limitando o impidiendo la participación en el trabajo, ocio y actividades sociales; y reduciendo el bienestar psicológico¹¹.

La experimentan el 85% de los pacientes^{11,12}. Su patogenia es desconocida, es probable que sea multifactorial. Recientemente se ha encontrado que la fatiga está asociada al cerebelo y está también implicado el tronco cerebral¹².

Al realizar un ejercicio, el 40% de los pacientes con esclerosis múltiple, empeoran temporalmente la cantidad e intensidad de los síntomas sensoriales, volviendo a normalizarse en la mayoría de los casos en menos de media hora después de la suspensión del ejercicio⁸.

Actualmente se usa programas de ejercicios, terapia acuática, yoga y terapia cognitivo-conductual para mejorar la fatiga⁸.

La marcha es un movimiento de locomoción cíclico en el que hay apoyo en el suelo continuamente. Durante el ciclo de la marcha hay dos fases principales: la fase de apoyo y la fase de impulso. Es una tarea compleja que requiere la integración de múltiples recursos cerebrales¹. La movilidad es una de las prioridades más altas para las personas con EM^{13,14}. La afectación de la marcha puede ocurrir en cualquier estadio de la enfermedad. Aparece en el 80% de los pacientes con EM¹⁵. Alrededor del 50% requieren asistencia en la marcha.

Trascurridos 15 años desde la aparición de la enfermedad el 10% necesitará una silla de ruedas; y pasados 25 años, el 90% tendrá limitaciones funcionales significativas⁵ restringiendo su independencia.

Las alteraciones en la marcha pueden provocar frecuentes caídas y marcha patológica compensatoria¹⁵. El cambio más típico en pacientes con EM es la disminución de la distancia y velocidad de caminar¹⁶. También se reduce la longitud de la zancada, aumenta el tiempo del paso, la base de sustentación y el doble apoyo; y limita el rango articular del tobillo, rodilla y cadera en movimiento¹⁷. Una de las alteraciones de la marcha más comunes es el pie equino¹⁸, lo cual aumenta el riesgo de caídas. Las órtesis de pie se usan para evitar que el antepie contacte con el suelo durante la fase de balanceo de la marcha. La estimulación eléctrica funcional facilita la activación muscular y mejora el control muscular voluntario¹⁵.

Actualmente no existe tratamiento curativo, pero sí sintomatológico². Se usa vibración¹⁹, masaje²⁰, estiramientos¹¹, programa de ejercicios¹¹, marcha con robot asistido²¹, Bobath²², hidroterapia^{23,24}, hipoterapia²⁵, yoga^{3,11}, Tai Chi²⁶, Wii Fit²⁷... para reducir el deterioro y mejorar la capacidad funcional²⁴.

La escala más utilizada para medir el deterioro neurológico y las consecuencias personales, familiares y sociales es la Expanded Disability Status Scale (EDSS)^{2,10,16,28}; mientras que para la marcha, la 6MWT es un test común, viable, fiable y reproducible^{29,30}. Se ha demostrado ser predictiva de las actividades de la vida diaria, la participación de la actividad física y el impacto de la EM tras la intervención de ejercicios³¹.

Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática es conocer la efectividad de la rehabilitación fisioterapéutica actual y valorar sus efectos sobre la fatiga y marcha de pacientes con esclerosis múltiple.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de toda la literatura seleccionando los ensayos controlados aleatorizados (ECAs) publicados desde enero de 2011 hasta febrero de 2016 en inglés y español, enfocados al tratamiento de la fatiga y marcha de pacientes con esclerosis múltiple (EM) en el ámbito de la fisioterapia.

La fecha de la última actualización de la búsqueda fue: 7 de febrero de 2016. La elección final de los artículos se realizó estableciendo unos criterios de inclusión y exclusión.

1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión que cumplían estrictamente los estudios fueron:

Diseño del estudio:

- Ensayos controlados aleatorizados (ECA) evaluados mediante la escala CASPe (valoración de la capacidad metodológica) que alcanzaron una puntuación igual o superior a 7. Se incluyeron los artículos que obtuvieron resultados afirmativos en las 3 primeras preguntas de eliminación. (Véase Tabla 2)

Fecha de publicación:

- Estudios entre enero del 2011 y febrero del 2016.

Participantes:

- Individuos con diagnóstico de esclerosis múltiple (EM), que refieran fatiga o tengan dificultad al caminar.
- Pacientes con la capacidad de levantarse independientemente y una marcha autónoma con o sin producto de apoyo.

- Edad adulta, mayores de 18 años.
- Cada estudio debe incluir una muestra mínima de 50 participantes.

Intervención:

- Tratamiento enfocado a la marcha y fatiga, usado en el ámbito de la fisioterapia rehabilitadora y evidenciado científicamente.
- Durante el estudio, el grupo control no puede recibir intervención.

Medición y resultados:

- Mediciones con pruebas estandarizadas de fatiga y marcha (tales como FSS, MFIS, MSWS-12, 10MWT,...) al comienzo y final del tratamiento para valorar la eficacia de la intervención usada, evitando valoraciones subjetivas de los resultados.
- Los resultados de las variables analizadas debe estar detallada.

Idioma:

- Estudios que estén escritos en inglés o castellano.

2. Criterios de exclusión

- ECAs que hacen referencia a otra patología (Charcot-Marie Tooth, ELA, Parkinson, EPOC,...).
- Estudios en los que parte de la muestra padece otros trastornos neurológicos.
- Se excluyeron los protocolos de estudio, guías clínicas, revisiones sistemáticas, meta-análisis y; estudios transversales y piloto. De este modo, se evitan sesgos tanto en la selección como en la publicación.
- Se descartaron los estudios de experimentación animal.
- Estudios que no muestran los resultados mediante datos estadísticos.

- Estudios cuya antigüedad es mayor a 5 años.
- Estudios que la sesión no sea guiada ni tenga supervisión por parte de algún clínico del estudio.
- Estudios en los cuales la lectura del abstract no corresponda con los temas seleccionados.
- Pacientes que recibieron otro tipo de terapia (neuropsicología, terapia ocupacional,...) no fisioterapéuticas o que se les tratara la fatiga cognitiva. También se excluyeron los ensayos centrados en el tratamiento farmacológico o médico.

3. *Estrategia y términos de búsqueda*

Estrategias de búsqueda:

La búsqueda bibliográfica se realizó en cuatro bases de datos actuales: Medline, PEDro, Cochrane Library y Trip Database.

La búsqueda inicial se realizó en Medline, a través del buscador de PubMed, para obtener la cantidad de artículos existentes y tener una primera aproximación sobre las terapias utilizadas en la marcha y la fatiga. Para ello, se usaron los términos “multiple sclerosis AND gait” y “multiple sclerosis AND fatigue”, obteniendo 713 y 2069 artículos respectivamente. Tras añadir los filtros de “5 years” y “randomized controlled trial”, los resultados se redujeron a 39 y 111 respectivamente.

Se siguieron los mismos pasos para las diferentes combinaciones de términos de búsqueda y distintas bases de datos usadas para encontrar aquellos estudios en los que se especificasen las diversas técnicas empleadas para tratar la marcha y la fatiga en la EM.

Los términos de búsqueda fueron: “multiple sclerosis”, “gait”, “fatigue”, “therapy”, “physical therapy”, “physiotherapy”, “treatment”, “rehabilitation” y “neurological

rehabilitation”. El único operador booleano usado fue “AND” para que las bases de datos recuperasen los documentos que incluían los términos empleados y disminuyeran el número de registros obtenidos e incrementasen la relevancia.

Tabla 1: Términos de búsqueda.		
Base de datos	Palabras clave	Combinaciones
Medline PEDro Cochrane Library Trip Database	1. multiple sclerosis	1 AND 2
	2. fatigue	1 AND 2 AND 4
	3. gait	1 AND 2 AND 5
	4. physical therapy	1 AND 2 AND 6
	5. physiotherapy	1 AND 2 AND 7
	6. treatment	1 AND 3
	7. rehabilitation	1 AND 3 AND 4
		1 AND 3 AND 5
		1 AND 3 AND 6
		1 AND 3 AND 7

**PEDro: The Physiotherapy Evidence Database*

Una vez filtrada la fecha y el diseño de los estudios, se obtuvo un total de 831 artículos. No se realizó ninguna búsqueda manual.

Extracción de datos:

En la figura 1 queda resumida la estrategia de búsqueda diseñada para esta revisión, donde se puede observar de manera esquemática la elección final de los estudios incluidos y excluidos.

Se realizó una valoración exhaustiva de los 831 artículos con el objetivo de conseguir sólo nuevos resultados dentro de cada búsqueda bibliográfica. Se descartó en total 398 artículos repetidos. Se exigió que los términos de búsqueda apareciesen en el título y/o resumen y/o en las palabras clave o key words de cada artículo.

Se aplicó los criterios de inclusión y exclusión a los 433 artículos, y el volumen de artículos se redujo a 8. A estos 8 artículos, se les pasó la escala CASPe y se obtuvo una puntuación mínima de 8. Por lo tanto, los artículos incluidos en la revisión fueron un total de 8.

4. *Evaluación metodológica*

Los estudios incluidos fueron valorados a través del Programa de Lectura Crítica (CASPe), para comprobar si tenían la suficiente validez tanto interna como externa. Para ello y como base de la lectura crítica, fue utilizada la escala CASPe, con un protocolo de evaluación de 11 criterios. Estos criterios y los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla 2.

Tras dicha evaluación, se incluyeron los estudios con una puntuación mínima de 8 sobre 10, siendo 11 la máxima puntuación obtenida (Tabla 2).

Estos estudios seleccionados respondieron afirmativamente a las tres primeras preguntas de eliminación que definen términos de población, intervención realizada, asignación aleatoria, etc (criterios 1, 2 y 3 de la CASPe). De los 8 estudios sólo el de Carvalho³⁸ tuvo cegamiento tanto del terapeuta como de los pacientes (criterio 4 de la CASPe), solo el asesor fue ciego en Garret³², Hogan³³ y Tarakci³⁵. Todos los estudios cumplieron el criterio 5 de la CASPe en el que los grupos fueron similares al comienzo del ensayo, salvo el de Hogan³³. El único estudio en el que los grupos no fueron tratados de igual modo fue Garret³² (criterio 6 de la CASPe). Estas 6 primeras preguntas de la CASPe corresponden al estudio de la validez interna de los ensayos para evitar al máximo un posible sesgo.

Respecto al efecto producido por los resultados, 4 estudios muestran el intervalo de confianza (IC), de los cuales tres^{1,32,33} tuvieron un IC de 95%, por lo que sus resultados obtenidos son estadísticamente significativos. Hubo estudios que no contemplaban el IC.

Los resultados de estos estudios nos pueden ayudar (criterios 9, 10 y 11) a excepción de Calvalho³⁸, que la intervención en esos rangos no fue beneficiosa (criterio 11).

RESULTADOS

Los ensayos clínicos aleatorizados de calidad y que cumplen los criterios de inclusión y exclusión anteriormente mencionados fueron: Garret M et al. 2012³², Hogan E et al. 2014³³, Bastani F et al. 2015³⁴, Tarakci E et al. 2013³⁵, Pilutti LA et al. 2014³⁶, Hassanpour A 2015³⁷, Robison J et al. 2015¹ y Carvalho ML et al. 2012³⁸.

1. Características de los resultados:

Los pacientes de todos los ensayos eran mayores de 18 años, siendo la edad media de 45 años. En cuanto al género, el estudio de Hassanpour³⁷ constaba con un solo hombre, y la muestra del estudio de Bastani F et al³⁴ era únicamente femenina. En los estudios restantes se combinó tanto hombres como mujeres, siendo siempre mayor la presencia de mujeres. El tiempo de las sesiones oscila desde un mínimo de 18 minutos de tratamiento durante 2 semanas en el estudio de Bastani F et al³⁴ hasta sesiones de 1h 3 veces por semana durante 12 semanas en el estudio de Tarakci E et al³⁵. El número de sesiones variaba de 10 en los estudios de Garret M et al³² y Hogan et al³³ a 36 en el de Tarakci E et al³⁵.

Los estudios tienen en común que los pacientes debían firmar el consentimiento de participación en el estudio, y que todos los ensayos median la fatiga y/o marcha. De los estudios incluidos las pruebas más utilizadas fueron 6-MWT y 10-MWT para la marcha, y FSS y MFIS para la fatiga, aunque no se usó las mismas escalas para todos los estudios. Otras mediciones fueron MSWS-12 y GAITRite en el estudio de Robison J et al¹ para la marcha, y Rotten fatigue test en el de Hassanpour³⁷ para la fatiga.

La mayoría de los estudios incluyen PPMS, SSPS y principalmente RRMS como subtipos de EM, exceptuando los ensayos de Robison¹, Bastani³⁴ y Hassanpour³⁷ que no mencionaban tipos. El estudio de Garret³² contaba con los cuatro tipos.

En todos los estudios no se apreciaban diferencias significativas entre los grupos antes del tratamiento, a excepción del estudio de Hogan³³, en el que el grupo control era significativamente más joven y llevaban menos tiempo diagnosticado.

Las características generales de los estudios están resumidas en la Tabla 3.

2. *Síntesis de los resultados:*

Garret³² evaluó la efectividad de la intervención de ejercicios sobre el impacto de la fatiga y distancia al caminar en individuos con EM y con dificultades ligeras en la marcha.

Todos los grupos de intervención mostraron cambios significativamente positivos en el componente psicológico de la MSIS-29v2, y en la subescala física y total de la MFIS, con valores $p < 0.01$, salvo el grupo de yoga que en MSIS-29v2 obtuvo $p = 0.03$. El GI_F y GI_{FI} también obtuvieron cambios significativos en la 6MWT y en el componente físico de la MSIS-29 ($p < 0.05$). El intervalo de confianza (IC) fue del 95%.

Los resultados muestran que esta terapia es aplicable a la población mencionada con el fin de mejorar la fatiga, marcha e impacto.

El estudio de **Hogan**³³ pretende evaluar la efectividad de un programa de yoga y fisioterapia en sujetos con EM que usan ayudas bilaterales al andar.

El GI_{FG} obtuvo cambios significativos en todos los parámetros ($p < 0.05$), excepto en la marcha. Y el GI_{FI} también tuvo cambios significativos en todos ($p < 0.08$), salvo en la influencia psicológica del impacto. Sin embargo, el GI_Y solo mostró mejoría significativa en el equilibrio ($p < 0.01$).

En cuanto al equilibrio, los análisis sugieren que los resultados de la fisioterapia individual y grupal fueron similares.

Bastani³⁴ investigó el efecto de la acupuntura en la fatiga de mujeres con EM. Hubo diferencias significativas en la fatiga en todas las evaluaciones post-tratamiento, con $p \leq 0.01$. La fatiga se valoró con la FSS, cuya fiabilidad en EM fue medida mediante la alfa de Cronbach, con un coeficiente de 0.77, por lo que es aceptable.

La acupuntura es una terapia alternativa, simple, de bajo coste y no farmacológica que se puede usar para el tratamiento de la fatiga en individuos con EM.

El propósito del estudio de **Tarakci**³⁵ fue determinar el efecto del entrenamiento en grupo en el equilibrio, estado funcional, espasticidad, fatiga y calidad de vida en individuos ambulatorios con EM.

La mejoría fue significativa ($p<0.01$) a favor del GI después del tratamiento en todos los parámetros. Además, la calidad de vida aumento ($p=0.006$).

Los cambios significativos del GC fueron negativos en BSS, 10 MWT y FSS ($p=0.02$, $p=0.03$ y $p=0.002$, respectivamente). En él también se observó un aumento significativo en FSS y 10 MWT; y una disminución en BSS.

El resto de parámetros se mantuvo sin cambios significativos.

Todos los análisis se consideraron estadísticamente significativos con un valor $p<0.05$.

Se sugiere que el entrenamiento de ejercicios en grupo tiene un efecto beneficioso en la EM.

Pilutti³⁶ examinó la eficacia de la intervención conductual online para mejorar la fatiga, depresión, ansiedad, dolor y calidad de sueño y vida en pacientes ambulatorios con EM.

Se mostro una disminución significativa en la fatiga y un cambio significativo en la autoevaluación de la actividad física (ambos $p<0.01$). La actividad física de la MFIS mejoró significativamente ($p<0.08$), mientras que la depresión y ansiedad se redujo de manera significativa ($p<0.06$).

Resumiendo, este estudio evidencia la influencia de la intervención conductual a través de internet en la fatiga, depresión, ansiedad y actividad física en sujetos ambulatorios con esta patología.

Hassounpour³⁷ tenía como objetivo estudiar la influencia del yoga y ejercicios aeróbicos en la fatiga, dolor y estado psicosocial de sujetos con EM. Para las mediciones se utilizo

el Rotten fatigue test y el cuestionario SF-36, con un coeficiente de correlación del 0.91. El nivel de consistencia fue considerado <0.05 en todos los tests.

Después de la terapia, ambos grupos de intervención disminuyeron significativamente la fatiga, mientras que el grupo control la aumentaba. Otros cambios significativos observados en los grupos intervención fueron en la función física, rol físico, rol emocional, función social, energía, estado mental, higiene y dolor. Todo los datos tenían $p<0.05$. El grupo control redujo la higiene, función física y rol físico y emocional, incremento el dolor y no hubo cambios en el resto de aspectos (función social, energía y estado mental).

Este estudio muestra que dicha terapia disminuye el coste terapéutico, la estancia hospitalaria y los días perdidos en el trabajo, y aumenta la eficiencia del paciente.

Robison¹ investigó la importancia del “exergaming” usando la Wii Fit en EM, concretamente en la oscilación de la postura, marcha, adaptación tecnológica, experiencia de flujo y discapacidades.

Los cambios significativos se encontraron en la oscilación de la postura, flujo, habilidad de caminar y limitación de actividades y participación.

En GI_W y GI_T la diferencia significativa estuvo en los aspectos del rango AP y ML en el equilibrio bipodal de la plataforma de fuerza comparado con el GC (GI_W: $p<0.04$ y $p<0.04$, GI_T: $p<0.04$ y $p<0.01$). En el GI_W también hubo diferencia significativa en el rango de la velocidad COP en el equilibrio bipodal ($p<0.01$). Utilizando la flow state scale se encontró una mejoría significativa en el GI_W en los parámetros de metas claras, concentración de las tareas, retroalimentación sin ambigüedades, fusión de la conciencia de acción y transformación del tiempo ($p<0.05$, $p<0.03$, $p<0.04$, $p<0.03$ y $p<0.01$

respectivamente). En la WHODAS 2.0, ambos GI tuvieron una disminución significativa ($p<0.01$) en comparación con el GC, sin embargo, entre ellos no. En la MSWS-12 solo se encontró cambio significativo en el GI_T comparado con el GC. ($p<0.03$).

No se observó diferencia significativa en la marcha ni en la adaptación a la tecnología.

En conclusión, la terapia con Wii Fit™ resulta eficaz, atractiva y ha sido bien aceptada. Tiene influencia sobre el equilibrio y la marcha. El grupo tratado con la Wii Fit™, después de la intervención, mostró unos resultados significativamente mejores en el cinco de las nueve subescalas de la flow state scale, por lo que podría ser más motivador que el entrenamiento tradicional.

El estudio de **Carvalho**³⁸ trata sobre el efecto de la magnetoterapia de baja frecuencia con pulso sistémico en la fatiga primaria en personas con EM.

El criterio de significación (α) fue establecido a 0.05 y el poder estadístico era al menos del 80%.

No se encontró cambios significativos en ninguna medida. Por tanto, no es recomendable usar este tratamiento en los parámetros estudiados.

DISCUSIÓN

Entre los estudios encontrados en la literatura deseo destacar los de Snook³⁹ y Kenoe³¹ que evaluaron el efecto de los ejercicios sobre la fatiga y la deambulaci3n en pacientes con EM.

Snook et al³⁹ muestra que el entrenamiento con ejercicios tiene beneficios para la salud como la reducci3n de riesgos de enfermedades cardiovasculares, hipertensi3n, diabetes tipo 2,

obesidad y depresión. En relación con las personas con EM, el entrenamiento de ejercicios se asocia con una pequeña mejoría en la deambulaci3n. Esta mejoría es estadísticamente significativa si el entrenamiento se lleva a cabo en un entorno supervisado, ya sea un gimnasio, centro de rehabilitaci3n, etc. Dicha significancia se reduce si el entrenamiento se realiza en casa sin supervisi3n.

Kehoe et al³¹ también encuentra que los ejercicios en personas con EM mejoran la calidad de vida, la fatiga y la deambulaci3n. No obstante, no todos los participantes responden por igual. Sugiere que las características físicas, cognitivas y emocionales pueden tener un impacto sobre el progreso que son capaces de realizar en la rehabilitaci3n.

Los artículos revisados investigan diferentes abordajes terapéuticos en el tratamiento de esclerosis múltiple en los últimos cinco años.

Respecto a la metodología utilizada en dichos artículos, existen varios aspectos que pueden generar limitaciones que afectan a las conclusiones finales. Todos los ensayos cuentan con un tamaño muestral de al menos 50 participantes. En cuanto al género, todos los estudios excepto uno³⁴ incluyen tanto hombres como mujeres, siendo siempre mayor el número de mujeres. De los 8 trabajos, cuatro^{1,34,36,37} no fueron cegados, en tres^{32,33,35} solo fue cegado el evaluador y únicamente uno³⁸ fue doble ciego. En relación al nivel de discapacidad, los trabajos de Robison¹ y Tarakci³⁵ fue medida con la Expanded Disability Status Scale (EDSS), los de Garret³² y Hogan³³ usaron la Guys Neurological Disability Rating Scale (GNDS). El artículo de Garret³² incluye los cuatro tipos de EM, los ensayos de Hogan³³, Tarakci³⁵, Pilutti³⁶ y Calvaho³⁸ contienen SPSM, PPMS y principalmente RRMS, y; el resto de los autores no lo especifican.

La metodología de cada estudio es distinta, lo que hace que la comparaci3n de los resultados sea complicada. La falta de cegamiento, el desequilibrio del género en la muestra y los

diferentes tipos de EM y niveles de discapacidad puede aumentar el riesgo de sesgos dentro del estudio. Además, cabe destacar que cada estudio tiene una duración de tratamiento y que las mediciones se hacen de una manera determinada en cada uno, haciendo que los estudios no puedan analizarse de forma conjunta debido a la heterogeneidad de los resultados obtenidos, por lo que no se puede extraer una conclusión que se pueda extrapolar a la población.

Los ensayos escogidos contienen seis diferentes abordajes usados actualmente en la EM (yoga, acupuntura, intervención conductual, wii fit, distintos programas de ejercicios y magnetoterapia). No existe evidencia de que un tratamiento prevalezca sobre otro. La magnetoterapia³⁸ fue el único tratamiento que no tuvo efectos positivos sobre la fatiga y/o marcha.

Gran parte de las intervenciones propuestas no son reproducibles ya que solamente exponen el tratamiento de forma general, como es el caso del trabajo de Pilutti³⁶ y Tarakci³⁵. No especifican el ejercicio o intervención realizada, ni detallan la duración de cada ejercicio o el número de repeticiones de él. El resto de ensayos tienen al menos un grupo de intervención que puede ser reproducido. En ninguno de los estudios, que usaron el yoga como tratamiento, especifican los ejercicios realizados ni sus repeticiones o duración. El GI_E de Hassanpour³⁷ y el GI_F de Hogan³³ y de Garret³² no detallan los ejercicios que se hicieron ni sus repeticiones. Los trabajos de Bastani³⁴, Robison¹ y Carvalho³⁸ se pueden reproducir completamente.

Las limitaciones encontradas al hacer la revisión sistemática fueron la escasa cantidad de artículos doble ciego, los ensayos en otros idiomas, la falta de especificación del IC y que la mayoría de los estudios son de medicina o tratamiento farmacológico. Hubo 23 artículos que solo se conseguía el abstract o fueron imposibles de conseguir ni vía email con el autor, ni

mediante el digital object identifier (DOI), ni desde universidades (Gimbernat-Cantabria y UPV-EHU).

Para futuras investigaciones se deberían analizar pacientes con el mismo tipo de EM y nivel de discapacidad, y que se registre lo más detalladamente posible los ejercicios, tiempo, orden y repeticiones. También deberían ir encaminados a mejorar su calidad metodológica y considerar los posibles beneficios a largo plazo; así como enfocar el estudio en la influencia de la fatiga y marcha también sobre la calidad de vida del paciente. Por otro lado sería interesante evidenciar otras terapias a utilizar además del yoga, puesto que ha sido la más estudiada.

En conclusión, existe una gran heterogeneidad en los estudios en su duración, el número de sesiones semanales llevadas a cabo, la duración de las sesiones y el grado de afectación que presentan los participantes. Se deberían realizar estudios reproducibles con muestras homogéneas que no solo abarquen los aspectos físicos sino también sociales de la persona.

Todas las terapias incluidas en la revisión, excepto una³⁸, obtienen resultados estadísticamente significativos. Actualmente no existe una única terapia de elección para abordar la fatiga y/o marcha en individuos con EM.

ANEXOS

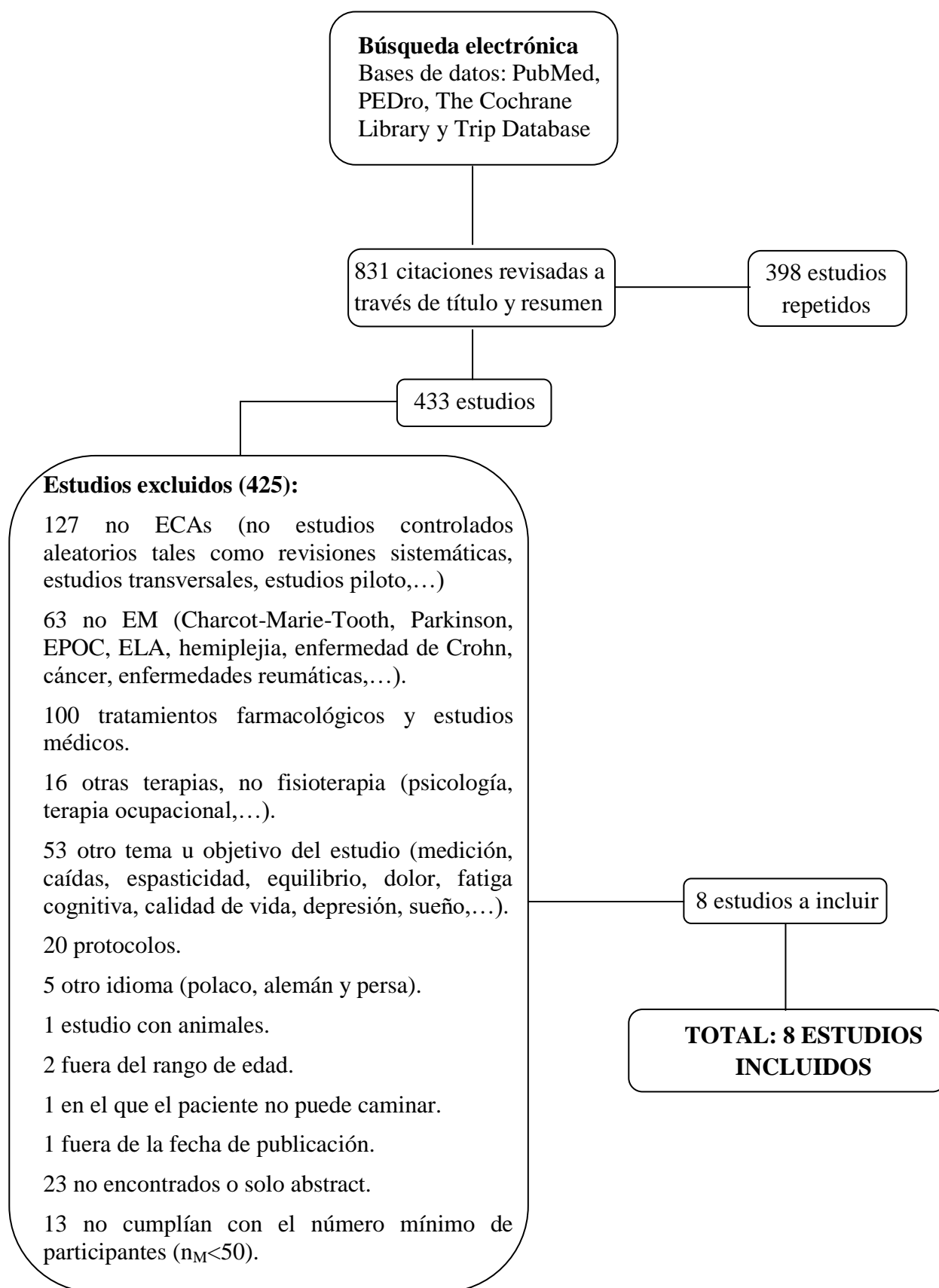


Figura 1. Estrategias de búsqueda y selección de artículos relevantes.

Tabla 2: Evaluación metodológica de los estudios incluidos en la revisión: CASPe

Estudio	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Resultados
Garret (2013) ³²	SI	SI	SI	SI (Assessor)	SI	NO	MSIS-29,v2 (p<0.03), MFIS total (p<0.01), 6MWT (p<0.04).	SI IC = 95%	SI	SI	SI	10/11
Hogan (2014) ³³	SI	SI	SI	SI (Assessor)	NO	SI	MSIS-29,v2 (p<0.04), MFIS total (p<0.01), BBS (p<0.08), 6MWT (p=0.02).	SI IC = 95%	SI	SI	SI	10/11
Bastani (2015) ³⁴	SI	SI	SI	NO	SI	SI	Fatiga (p≤0.01).	NO SE CONTEMPLA	SI	SI	SI	9/11
Tarakci (2013) ³⁵	SI	SI	SI	SI (Assessor)	SI	SI	BBS, 10MWT, 10SCT, MAS y FSS (p≤0.01).	NO SE CONTEMPLA	SI	SI	SI	10/11
Pilutti (2014) ³⁶	SI	SI	SI	NO	SI	SI	Fatiga (p<0.01), MFIS physical (p<0.08), Depresión y ansiedad (p<0.06).	NO SE CONTEMPLA	SI	SI	SI	9/11
Hassanpour (2015) ³⁷	SI	SI	SI	NO	SI	SI	Fatiga y calidad de vida (p<0.05).	NO SE CONTEMPLA	SI	SI	SI	9/11
Robison (2015) ¹	SI	SI	SI	NO	SI	SI	Equilibrio (p<0.04), Experiencia (p<0.05), MSWS-12 (p=0.03), WHODAS 2.0 (p<0.01).	SI IC = 95%	SI	SI	SI	10/11
Carvalho (2012) ³⁸	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO IC > 80%	SI	SI	NO	8/11

1. La pregunta del ensayo debe definirse en términos de la población, la intervención realizada y los resultados considerados. 2. ¿Fue aleatoria y se mantuvo oculta la asignación de los pacientes al tratamiento? 3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los

pacientes que entraron en él? 4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio? 5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? 6. ¿Fueron tratados de igual modo los grupos? 7. ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? 8. ¿Cuál es la precisión de este efecto (NC)? 9. ¿Pueden aplicarse los resultados en tu medio o población local? 10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? 11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?

Tabla 3: Características relevantes de los estudios incluidos en la revisión.

Autor y año	Estudios y duración	Participantes	Características	Variables/Evaluación	Intervención/Nº de sesiones	Resultados
Garret (2013) ³²	ECA Duración: 10 semanas.	n = 242 GI _{FI} : 63 GI _F : 67 GI _Y : 63 GC: 49 Edad media: 50 Predominan mujeres. Tipo: los cuatro. Predominaba el RRMS.	Diagnóstico de EM Pacientes mayores de 18 años con movilidad de 0-2 de GNDS. La mayoría usan productos de apoyo unilaterales durante la marcha.	Impacto de la EM y su componente psicológico: MSIS29v2. Fatiga: MFIS. Marcha: 6MWT.	Fueron evaluados antes del estudio y en la semana 12. Los GI fueron revalorados también en la semana 24. Una sesión de una hora por semana. El GI _{FI} era el único que estaba pre-definido. GI _{FI} : realizaban un circuito de ejercicios de fuerza y movilidad. Hacían 3 series de 12 repeticiones de cada ejercicio. GI _F : combinaban ejercicios como aeróbic y	GI _{FI} , GI _F y GI _Y : MSIS-29v2, MFIS y 6MWT con p<0.05.

					<p>resistencia progresiva al ejercicio.</p> <p>GI_Y: la posibilidad de ejercicios era variada: ejercicios de respiración, rango de movimiento, relajación, centrarse en el cuerpo, estiramientos, yoga Nidra y posturas dinámicas de soporte de peso (Anasas).</p> <p>GC: no recibieron intervención.</p>	
Hogan (2014) ³³	<p>ECA</p> <p>Duración: 10 semanas.</p>	<p>n = 111</p> <p>GI_{FI}: 35</p> <p>GI_{FG}: 48</p> <p>GI_Y: 13</p> <p>GC: 15</p> <p>Edad media: 54</p> <p>Predominan</p>	<p>Diagnóstico de EM. Pacientes con GNDS 3-4 y capaces de caminar con productos de apoyo bilateral y algunos pueden</p>	<p>Equilibrio: BBS.</p> <p>Marcha: 6MWT.</p> <p>Fatiga: MFIS.</p> <p>Impacto de la EM: MSIS-29v2.</p>	<p>Cada grupo fue evaluado la semana 1 y 12.</p> <p>La intervención era de una hora a la semana.</p> <p>GI_{FG}: hicieron un circuito de 6 ejercicios progresivos de fuerza y</p>	<p>GI_Y: BSS (p<0.0001).</p> <p>GI_{FG}: BBS, MFIS y MSIS-29v2 (p<0.005).</p> <p>GI_{FI}: BBS, MFIS, 6MWT y MSIS-</p>

		<p>mujeres.</p> <p>Tipo: SPMS, PPMS y sobre todo RRMS.</p>	<p>necesitar silla de rueda para largas distancias.</p>		<p>equilibrio para disminuir el riesgo de caída y mejorar la movilidad y equilibrio.</p> <p>GI_{FI}: tratamiento individualizado dependiendo de la lista de problemas y las metas establecidas de Chartered Physiotherapy.</p> <p>GI_Y: realizaron yoga (estiramiento, técnicas de respiración y relajación, trabajo específico de miembro inferior y meditación).</p> <p>GC: sin intervención.</p>	<p>29v2 (p<0.008), salvo la influencia psicológica del impacto.</p>
<p>Bastani (2015)³⁴</p>	<p>ECA</p> <p>Duración: 2 semanas</p>	<p>n = 100</p> <p>GI: 50</p> <p>GC: 50</p>	<p>Pacientes con EM mayores de 18 años con signos vitales</p>	<p>Fatiga: FSS.</p>	<p>Las evaluaciones de los grupos se hicieron al inicio e inmediatamente</p>	<p>GI: FSS (p<0.004).</p>

		<p>Edad media: 32</p> <p>Solo mujeres.</p>	<p>estables,</p> <p>alfabetizados y que se quejen de fatiga (FSS\geq5). No pueden estar embarazadas, haber fumado ni tener alguna lesión, cicatriz o deformación en la piel de ciertas zonas.</p>		<p>después del tratamiento y a las 2 y 4 semanas.</p> <p>Cada sesión duraba 18 minutos.</p> <p>GI: recibieron acupuntura en ST36 (Zusanli), SP6 (Sanyinjiao) y LI4 (Hegu).</p> <p>Se realizo bilateralmente varios ciclos de 10 segundos de presión y 2 segundos de descanso.</p> <p>GC: placebo. El proceso y los puntos fueron los mismos pero se les tocaba.</p>	
Tarakci (2013) ³⁵	<p>ECA</p> <p>Duración: 12 semanas.</p>	<p>n = 99</p> <p>GI: 51</p> <p>GC: 48</p>	<p>Diagnóstico de EM mediante el criterio de McDonald y con</p>	<p>Equilibrio: BSS.</p> <p>Marcha: 10 MWT.</p> <p>Escaleras (estado</p>	<p>Ambos grupos fueron valorados al inicio y final del estudio.</p>	<p>GI: BSS, MAS, FSS, 10MWT y 10SCT (p<0.001).</p>

		<p>Edad media: 40</p> <p>Predominan mujeres.</p> <p>Tipo: PPMS, SPMS y; principalmente RRMS.</p>	<p>EDSS 2-6,5.</p> <p>Pacientes ambulatorios con medicación estabilizada y sin recaídas en 30 días ni problemas de traslado al hospital.</p>	<p>funcional): 10 SCT.</p> <p>Fatiga: FSS.</p> <p>Espasticidad: MAS.</p> <p>Calidad de vida: MusiQoL.</p>	<p>GI: 36 sesiones de 60 minutos en la que se realizaban 3 ejercicios.</p> <p>El programa incluye flexibilidad, rango de movimiento, estiramientos con y sin Theraband, estabilización del core, equilibrio, coordinación y actividades funcionales.</p> <p>GC: lista de espera.</p>	<p>MusiQoL: (p=0.006).</p>
<p>Pilutti (2014)³⁶</p>	<p>ECA</p> <p>Duración: 6 meses</p>	<p>n = 76</p> <p>GI: 37</p> <p>GC: 39</p> <p>Edad media: 49</p> <p>Predominan mujeres.</p> <p>Tipos: SPMS, PPMS y sobre</p>	<p>Diagnóstico de EM. Pacientes de 18-64 años con acceso a internet, capacidad de caminar con o sin producto de apoyo, mínimo riesgo en</p>	<p>Actividad física: GLTEQ.</p> <p>Fatiga: FSS y MFIS.</p> <p>Depresión y ansiedad: HADS.</p> <p>Dolor: SF-MPQ.</p> <p>Sueño: PSQI.</p> <p>Impacto de la EM:</p>	<p>Las valoraciones fueron al inicio y tras 6 meses.</p> <p>GI: intervención conductual. Esta fue automonitorizada y basada en los principios de la SCT. Fueron 15 sesiones de videos online</p>	<p>FSS y autoevaluación de la actividad física (p<0.001).</p> <p>Actividad física de la MFIS (p<0.008).</p> <p>Depresión y ansiedad (p<0.006).</p>

		todo RRMS.	actividades físicas (PARQ<2) y sin recaída en los últimos 30 días.	MSIS-29. Discapacidad: PDDS.	e individuales con el entrenador. GC: sin intervención.	
Hassanpour (2015) ³⁷	ECA Duración: 12 semanas.	n = 61 GI _E : 20 GI _Y : 20 GC: 21 Edad media: 32 Todas mujeres excepto un único hombre.	Diagnóstico de EM. Pacientes con capacidad de hablar, moverse y realizar actividades diarias.	Fatiga: Rotten Fatigue Test. Calidad de vida: SF-36.	Hubo una valoración pre y post estudio de los grupos. GI _Y : 3 veces por semana realizaron ejercicios de yoga supervisados. GI _E : 3 veces por semana durante 40 minutos realizaron un programa de ejercicio que consistía en 5-10 minutos de calentamiento, 25-30 minutos de ejercicio (caminar) y 5 minutos de enfriamiento. GC: sin intervención.	GI _E y GI _Y : Rotten Fatiga Test (p<0.05) y SF-36 (p<0.05), excepto el GI _E en energía, estado mental y función social.

Robison (2015) ¹	ECA Duración: 4 semanas.	n = 51 GI _W : 20 GI _T : 16 GC: 15 Edad media: 52 Predominan mujeres.	Diagnóstico de EM entre 18 y 65 años con capacidad de andar 100 metros con o sin uso de bastón o muleta (EDSS=6), leer y; entender y hablar en inglés.	Oscilación postural: Kistler Force plate balance. Parámetros temporales y espaciales: GAITRite. Adaptación tecnológica: UTAUT. Experiencia: Flow State Scale. Capacidad de caminar: MSWS-12. Limitación de actividades y participación: WHODAS 2.0.	Al inicio y a las 4 semanas (entre los primeros cinco días tras terminar) tuvieron lugar las valoraciones los grupos. Los dos GI acudían 3 veces por semana durante 40-60 minutos. El programa de ejercicios estaba formado por entrenamiento muscular (1 vez/sesión), aeróbico y de equilibrio (3 veces/sesión). Ambos grupos se diferencian en los ejercicios. GC: sin intervención.	GI _T : WHODAS 2.0 (p<0.01) y MSWS12 (p=0.03). GI _W : Flow State Scale (p<0.05). GI _T y GI _W : bipodal Force plate balance (p<0.04).
Carvalho	ECA,	n = 50	Diagnóstico de EM	Fatiga: MFIS y FSS.	Los grupos se evaluaron	Sin cambios

(2012) ³⁸	cruzado. Duración: 8 semanas.	GI: 25 GC: 25 Edad media: 52 Predominan mujeres. Tipo: SPMS, PPMS y sobre todo RRMS.	mediante el criterio McDonald. Pacientes ambulatorios mayores de 18 años con FSS>27 y sin recaídas en los últimos 3 meses.	Autoevaluación de la fatiga: VAS. Marcha: 10 TWT.	cinco veces (antes y después del primer tratamiento, pasados 5 meses al inicio y al final de un segundo tratamiento, y finalmente tras otros los 5 meses). Fueron un total de 24 sesiones. Acudían 3 veces por semana durante 24 minutos. GI: se les realizó magnetoterapia con pulso sistémico de baja frecuencia con una intensidad de 37.5μT y con una secuencia de 4-7 Hz. GC: placebo.	significativos.
----------------------	-------------------------------------	---	---	---	---	-----------------

* n: número de pacientes, SCT: Social Cognitive Theory.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robison J, Dixon J, Macsween A, Van Schaik P, Martin D. The effects of exergaming on balance, gait, technology acceptance and flow experience in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *BMC Sports Sci Med Rehabil.* 2015 Apr 17; 7:8.
2. Domínguez Moreno R, Morales Esponda M, Rosiere Echazarreta NL, Olan Triano R, Gutiérrez Morales JL. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Revista de la facultad de medicina de la UNAM.* 2012; 55 (5): 26 – 35.
3. Hassanpour Dehkordi A, Jivad N. Comparison of regular aerobic and yoga on the quality of life in patients with multiple sclerosis. *Med J Islam Repub Iran.* 2014 Dec 6; 28:141.
4. Tabrizi FM, Radfar M. Fatigue, sleep quality and disability in relation to quality of life in multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2015 Nov-Dec; 17(6):268-274.
5. Downing A, Van Ryn D, Fecko A, Aiken C, McGowan S, Sawers S et al. Effect of a 2-week trial of functional electrical stimulation on gait function and quality of life in people with multiple sclerosis. *Int J MS Care.* 2014; 16(3):146-152.
6. Gorgas AM, Widener GL, Gibson-Horn C, Allen DD. Gait changes with balance-based torso-weighting in people with multiple sclerosis. *Physiother Res Int.* 2015 Mar; 20(1):45-53.
7. Kalron A, Nitzani D, Magalashvili D, Dolev M, Menascu S, Stern Y et al. A personalized, intense physical rehabilitation program improves walking in people with multiple sclerosis presenting with different levels of disability: a retrospective cohort. *BMC Neurol.* 2015; 15:21.

8. Moradi M, Sahraian MA, Aghsaie A, Kordi MR, Meysamie A, Abolhasani M, Sobhani V. Effects of eight-week resistance training program in men with multiple sclerosis. *Asian J Sports Med.* 2015 Jun; 6(2):e22838.
9. Portera C. La vitamina D regula el gen de la esclerosis múltiple. *Salud pública Méx.* 2009 Jul-Aug; 51(4).
10. Romero L. Genética de la esclerosis múltiple: Papel del HLA-DRB1 en la susceptibilidad y expresión fenotípica [tesis doctoral]. Universitat de Barcelona; 2010.
11. Karbandi S, Gorji MA, Mazloun SR, Norian A, Aghaei N. Effectiveness of group versus individual yoga exercises on fatigue of patients with multiple sclerosis. *N Am J Med Sci.* 2015 Jun; 7(6):266-70.
12. Kalron A. Association between perceived fatigue and gait parameters measured by an instrumented treadmill in people with multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Neuroeng Rehabil.* 2015 Apr 2; 12:34.
13. Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, Miller L, McFadyen A, Paul L. Physiotherapy rehabilitation for people with progressive multiple sclerosis: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016 Jan; 97(1):141-51.e3.
14. Stellmann JP, Neuhaus A, Götze N, Briken S, Lederer C, Schimpl M et al. Ecological validity of walking capacity test in multiple sclerosis. *PLoS One.* 2015 Apr 16; 10(4):e0123822.
15. Hausmann J, Sweeney-Reed CM, Sobieray U, Matzke M, Heinze HJ, Voges J, Buentjen L. Functional electrical stimulation through direct 4-channel nerve stimulation to improve gait in multiple sclerosis: a feasibility study. *J Neuroeng Rehabil.* 2015 Nov 14; 12:100.

16. Lizrova Preiningerova J, Novotna K, Rusz J, Sucha L, Ruzicka E, Havrdova E. Spatial and temporal characteristics of gait as outcome measures in multiple sclerosis (EDSS 0 to 6.5). *J Neuroeng Rehabil*. 2015 Feb 10; 12:14.
17. Burhan AM, Subramanian P, Pallaveshi L, Barnes B, Montero-Odasso M. Modulation of the left prefrontal cortex with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation facilitates gait in multiple sclerosis. *Case Reports in Neurological Medicine*. 2015; 2015.
18. Gor-García-Fogeda MD, Cano de la Cuerda R, Carratalá Tejada M, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Observational gait assessments in people with neurological disorders: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2016 Jan; 97(1):131-40.
19. Wolfsegger T, Assar H, Topakian R. 3-week whole body vibration does not improve gait function in mildly affected multiple sclerosis patients. A randomized controlled trial. *J Neurol Sci*. 2014 Dec 15; 347(1-2):119-23.
20. McClurg D, Hagen S, Hawkins S, Lowe-Strong A. Abdominal massage for the alleviation of constipation symptoms in people with multiple sclerosis: a randomized controlled feasibility study. *Mult Scler*. 2011 Feb; 17(2):223-33.
21. Straudi S, Fanciullacci C, Martinuzzi C, Pavarelli C, Rossi B, Chisari C, Basaglia N. The effects of robot-assisted gait training in progressive multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2016 Mar; 22(3):373-84.
22. Smedal T, Lygren H, Myhr KM, Moe-Nilssen R, Gjelsvik B, Gjelsvik O, Strand LI. Balance and gait improved in patients with MS after physiotherapy based on the Bobath concept. *Physiother Res Int*. 2006 Jun; 11(2):104-16.

23. Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Lara-Palomo I, Saavedra-Hernández M, Arroyo-Morales M, Moreno-Lorenzo C. Hydrotherapy for the treatment of pain in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012; 2012:473963.
24. Kargarfard M, Etemadifar M, Baker P, Mehrabi M, Hayatbakhsh R. Effect of aquatic exercise training on fatigue and health-related quality of life in patients with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012 Oct; 93(10):1701-8.
25. Muñoz-Lasa S, Ferriero G, Valero R, Gomez-Muñiz F, Rabini A, Varela E. Effect of therapeutic horseback riding on balance and gait of people with multiple sclerosis. *G Ital Med Lav Ergon*. 2011 Oct-Dec; 33(4):462-7.
26. Burschka JM, Keune PM, Oy UH, Oschmann P, Kuhn P. Mindfulness-based interventions in multiple sclerosis: beneficial effects of Tai Chi on balance, coordination, fatigue and depression. *BMC Neurol*. 2014 Aug 23, 14:165.
27. Forsberg A, Nilsagard Y, Boström K. Perceptions of using videogames in rehabilitation: a dual perspective of people with multiple sclerosis and physiotherapists. *Disabil Rehabil*. 2015; 37(4):338-44.
28. Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, Riazi A, Thompson A. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29): a new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001 May; 124(Pt5):962-73.
29. Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Suh Y, Pula JH, Sosnoff JJ, Motl RW. Gait and six minute walk performance in person with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2013 Nov 15; 334(1-2):72-6.

30. Gijbels D, Eijnde BO, Feys P. Comparison of the 2- and 6- minutes walk test in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011 Oct; 17(10):1269-72.
31. Kehoe M, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Predictors of the physical impact of multiple sclerosis following community-based, exercise trial. *Mult Scler*. 2015 Apr; 21(5):590-8.
32. Garrett M, Hogan N, Larkin A, Saunders J, Jakeman P, Coote S. Exercise in the community for people with minimal gait impairment due to MS: an assessor-blind randomized controlled trial. *Mult Scler*. 2013 May; 19(6):782-9.
33. Hogan N, Kehoe M, Larkin A, Coote S. The effect of community exercise interventions for people with MS who use bilateral support for gait. *Multiple Sclerosis International*. 2014(1):109142.
34. Bastani F, Sobhani M, Emamzadeh HS. Effect of acupressure on fatigue in women with multiple sclerosis. *Glob J Health Sci*. 2015 Jan 26; 7(4):375-81.
35. Tarakci E, Yeldan I, Huseyinsinoglu BE, Zenginler Y, Eraksoy M. Group exercise training for balance, functional status, spasticity, fatigue and quality of life in multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2013 Sep; 27(9):813-22.
36. Pilutti LA, Dlugonski D, Sandroff BM, Klaren R, Motl RW. Randomized controlled trial of a behavioral intervention targeting symptoms and physical activity in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2014 Apr, 20(5):594-601.
37. Hassanpour Dehkordi A. Influence of yoga and aerobics exercise on fatigue, pain and psychosocial status in patients with multiple sclerosis: a randomized trial. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015 Jul 29.

38. De Carvalho ML, Motta R, Konrad G, Battaglia MA, Brichetto G. A randomized placebo-controlled cross-over study using a low frequency magnetic field in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 Jan; 18(1):82-9.
39. Snook EM, Molt RW. Effect of exercise training on walking mobility in multiple sclerosis: a meta-analysis. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009 Feb; 23(2):108-16.